

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : B01J 2/00, 2/04		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/21688 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. August 1995 (17.08.95)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/00538</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Februar 1995 (14.02.95)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 94/00079 15. Februar 1994 (15.02.94) SI</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: WEIDNER, Eckhard [DE/DE]; Am Dorfweiher 9, D-91056 Erlangen (DE). KNEZ, Zeljko [SI/SI]; Wilsonova 15, 62000 Maribor (SI). NOVAK, Zoran [SI/SI]; Askerceva 11, 62000 Maribor (SI).</p> <p>(74) Anwalt: BEYER, Andreas; Wuesthoff & Wuesthoff, Schweigerstrasse 2, D-81541 München (DE).</p>			
<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: PROCESS FOR PREPARING PARTICLES OR POWDERS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PARTIKELN BZW. PULVERN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Within the context of a novel process for preparing particles and/or powders, a substance to be treated or a substance mixture is prepared in a pressurized container. A compressible fluid is introduced under pressure in the substance or substance mixture to dissolve it and the resultant solution is then expanded so that particles form during the expansion process. The particles formed are separated from the stream of decompressed fluid.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Im Rahmen eines neuartigen Verfahrens zur Herstellung von Partikeln bzw. Pulvern wird eine zu behandelnde Substanz bzw. Substanzmischung in einem Druckbehälter bereitgestellt. Ein kompressibles Fluid wird in der vorgelegten Substanz bzw. Substanzmischung unter Druck aufgelöst und die erhaltene Lösung wird dann so entspannt, daß sich beim Entspannen Partikeln bilden. Die gebildeten Partikeln werden aus dem Strom entkomprimierten, kompressiblen Fluids abgetrennt.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verfahren zur Herstellung von Partikeln bzw. Pulvern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Partikeln bzw. Pulvern.

Stand der Technik

Die im Rahmen chemisch-technischer Prozesse anfallenden Partikeln und Partikelgrößenverteilungen fester Stoffe sind im allgemeinen nicht diejenigen, die für die weitere Anwendung dieser Stoffe erwünscht oder erforderlich sind. Deshalb werden solche Substanzen häufig zerkleinert oder umkristallisiert. Übliche Verfahren zur Änderung von Partikelgrößen und Verteilungen sind Brechung/Mahlung, Zerstäubung/Sprühkristallisation, Gefrier-trocknung, Sublimation, Rekristallisation aus Lösungen. Die Anwendung der genannten Prozesse ist mit verschiedenen verfahrenstechnischen Nachteilen verbunden. Bei den mechanischen Verfahren tritt eine teilweise erhebliche Erwärmung der behandelten Stoffe auf, die bei thermisch labilen Substanzen oder Substanzgemischen zur Zerstörung der Inhaltsstoffe führen kann. Die thermischen Verfahren, wie z.B. Sublimation oder Gefrier-trocknung, sind nur für wenige Stoffe anwendbar. Bei Kristallisationsverfahren werden Lösemittel verwendet, die aus den Feststoffen nur schwer zu entfernen sind und häufig als Abfallstoff anfallen.

Es ist auch bekannt, kompressible Fluide, z.B. nahe- oder überkritische Fluide, im Rahmen der Herstellung von Partikeln bzw. Pulvern einzusetzen. Im folgenden werden hierzu drei Beispiele angegeben:

1. Kristallisation aus überkritischen Lösungen

Im Vergleich zur herkömmlichen Lösemittelkristallisation ist dieses Verfahren insbesondere dann von Vorteil, wenn schwer-flüchtige, thermisch empfindliche Substanzen zu kristallisieren sind. Als ungiftige Lösungsmittel werden Fluide mit einer kritischen Temperatur im Bereich der Umgebungstemperatur als in-

teressante Alternativen zu klassischen organischen Lösungsmitteln eingesetzt /1/.

Bei der konventionellen, absatzweise betriebenen Kühlungskristallisation wird eine gesättigte Lösung beginnend von einer hohen Temperatur, bei der das Lösemittel gute Lösefähigkeit hat, entlang einer optimalen Kühlungskurve auf die Endtemperatur abgekühlt. Die Lösefähigkeit wird dadurch vermindert und der gelöste Stoff fällt zumindest teilweise aus. Eine Optimierung der Kühlungskurve ist notwendig, um eine möglichst konstante Übersättigung und ein konstantes Kristallwachstum einzustellen.

Für den Fall, daß es sich bei dem Lösungsmittel um ein überkritisches Fluid handelt, in dem die zu kristallisierende Substanz aufgelöst ist, müssen Übersättigung und Kristallwachstum ebenfalls optimiert werden. Im Unterschied zur konventionellen Kristallisation steht hierbei mit dem im Kristallisationsbehälter herrschenden Druck ein weiterer Parameter zur Beeinflussung der Kristallbildung zur Verfügung. Typische Kristallisationszeiten liegen zwischen 30min und mehreren Stunden. Nach Entspannung des Behälterinhalts liegen die Kristalle in fester, lösemittelfreier Form vor.

25 2. RESS-Prozeß (Rapid Expansion of a Supercritical Solution)

Beim RESS-Verfahren wird ein Feststoff in einem überkritischen Fluid unter Druck aufgelöst und die so gebildete überkritische Lösung dann schnell auf einen niedrigeren Druck, vorzugsweise auf Atmosphärendruck entspannt. Das Lösevermögen des überkritischen Fluids wird dadurch sehr schnell vermindert und der zu kristallisierende Stoff fällt als Feststoff aus. Die Anwendbarkeit dieses Konzepts wurde für einige Substanzklassen gezeigt. Dazu gehören Polymere /2/, Farbstoffe /3/, Pharmazeutika /4/ und anorganische Substanzen /5/. Durch Variation der Prozeßbedingungen wird die Übersättigung und die Keimbildungsrate beeinflußt. Dadurch können Partikeln erhalten werden, deren Größe, Größenverteilung und Morphologie sich stark vom festen Aus-

gangsmaterial unterscheiden. Kennzeichen des Prozesses ist die aufgrund der Abkühlung und der starken Dichterniedrigung des überkritischen Fluids bei der Entspannung erreichte extrem hohe Übersättigung.

5

3. GASR-Prozeß (Gas Antisolvent Rekristallisation)

Diese Technik wird bevorzugt für Stoffe angewandt, die in überkritischen Medien unlöslich sind. Bei dieser Methode wird die Löslichkeit eines Gases unter Druck in einem organischen Lösungsmittel genutzt, um die Lösefähigkeit dieses organischen Lösungsmittel für darin gelöste Substanzen zu vermindern. Durch Zugabe des Gases wird eine Fällung ausgelöst. Auch bei diesem Prozeß können durch Variation von Druck, Temperatur und Gasart die Eigenschaften der Partikelkollektive in weiten Grenzen variiert werden. Ein wesentlicher Vorteil der Hochdruckverfahren - die Lösemittelfreiheit - wird jedoch beim GASR-Verfahren aufgegeben.

20 Die bekannten Anwendungen überkritischer Fluide zur Erzeugung von Feststoffen haben verschiedene Nachteile. Die Kristallisationsverfahren (Kristallisation aus überkritischen Fluiden und Gas Antisolventkristallisation) können nur absatzweise betrieben werden und erfordern lange Abkühl- oder Druckänderungszeiten (teilweise mehrere Stunden). Nach Beendigung der Kristallisationsphase muß der Autoklaveninhalt entspannt werden, um die festen Produkte austragen zu können. Im Fall des GASR-Prozesses fällt das Produkt nach dem Entspannen und dem damit verbundenen Abtrennen des Gases in suspendierter Form im Lösungsmittel oder als feuchter Feststoffkuchen an. Der Feststoff muß durch geeignete Maßnahmen abgetrennt und getrocknet werden. Bei der Kristallisation aus überkritischen Fluiden sind sehr hohe Drücke und große Gasmengen erforderlich, da die betreffenden Stoffe in überkritischen Fluiden häufig nur wenig löslich sind. Von Tavana und Randolph /1/ wird beispielsweise die Kristallisation von Benzoesäure aus einer Lösung in Kohlendioxid beschrieben. Bei einem Druck von 282,8 bar und einer Temperatur von 55 °C sind 2 Gew.% Benzoesäure in Kohlendioxid löslich. Unter der Vorausset-

zung, daß die gesamte Benzoesäure als Kristallisat gewonnen wird, müssen demnach für 1 kg Produkt 49 kg Gas auf die Kristallisationsendtemperatur von 35 °C abgekühlt werden. Zusätzlich zum thermischen Energiebedarf werden erhebliche Energiemengen zur mechanischen Rekompression der großen Gasmengen benötigt.

Ähnliche Gesichtspunkte gelten auch für den RESS-Prozeß. Auch hier sind sehr hohe Drücke von z.T. über 600 bar /5/ und große Gasüberschüsse erforderlich, um Feststoffe im überkritischen Fluid aufzulösen. Es werden Verfahren beschrieben, die mehrere Hundert Kilogramm Gas zur Gewinnung von 1 kg Pulver erfordern.

Aus der Gasextraktion ist ebenfalls bekannt, daß überkritische Medien für sehr viele Substanzen ein schlechtes Lösevermögen aufweisen. Sowohl bei der Gasextraktion als auch bei den oben beschriebenen Verfahren zur Partikelerzeugung sind deshalb sehr hohe Drücke und große Lösemittelmengen erforderlich.

20 Beschreibung der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren bereitzustellen, das die oben genannten Nachteile der klassischen Verfahren und der Hochdruckverfahren vermeidet.

25 Diese Aufgabe ist erfindungsgemäß durch ein Verfahren gelöst, das die im Anspruch 1 genannten Schritte umfaßt. Bevorzugte Ausgestaltungen und Weiterbildungen des erfindungsgemäßen Verfahrens sind in den Unteransprüchen angegeben.

30 Dem erfindungsgemäßen Verfahren liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, daß es zur Erzeugung von Partikeln nicht erforderlich ist, von überkritischen Lösungen auszugehen. Vielmehr genügt es völlig, Gase oder allgemein kompressible Fluide in der zu behandelnden Substanz aufzulösen. Die so entstehende Lösung, die bevorzugt mit kompressiblem Fluid gesättigt ist, wird in einer geeigneten Entspannungsvorrichtung schnell entspannt. Sofern es sich bei dem verwendeten kompressiblen Fluid um ein Gas handelt, entweicht dieses beim Entspannen und be-

wirkt eine Abkühlung, die so groß ist, daß die Erstarrungstemperatur der zu behandelnden Substanz unterschritten wird. Die Substanz fällt in feinteiliger Form aus und wird vom Gasstrom mit geeigneten Verfahren (z.B. Sedimentation, Zyklon, Filtration, Elektrofiltration) abgetrennt und, falls gewünscht, fraktioniert. Aufgrund der soeben beschriebenen Vorgehensweise wird das erfindungsgemäße Verfahren im folgenden auch als PGSS-Prozeß (Particles from Gas Saturated Solutions) bezeichnet.

- 10 Die zu behandelnde Substanz kann bei Raumbedingungen entweder ein Feststoff oder eine Flüssigkeit sein. Liegt die zu behandelnde Substanz oder das zu behandelnde Substanzzgemisch als Feststoff vor, so wird durch Auflösen des kompressiblen Fluids eine unter Druck stehende flüssige Lösung erzeugt. Das Massenverhältnis zwischen dem kompressiblen Fluid und der zu behandelnden Substanz liegt dabei zwischen 0,1 : 1 und 4 : 1 und ist damit um 2 bis 3 Größenordnungen geringer als bei den anderen Hochdruckverfahrenstechniken zur Feststofferzeugung.
- 15
- 20 Die Löslichkeit von Gasen in Flüssigkeiten ist wesentlich größer als diejenige von Flüssigkeiten/Feststoffen in Gasen. So beträgt die Löslichkeit von Stearinsäure in Ethan bei einer Temperatur von 80 °C und einem Druck von 37 bar 0,002 Gew.%. Bei gleichen Druck- und Temperaturbedingungen beträgt die Löslichkeit von Ethan in Stearinsäure aber bereits 5,62 Gew.%. Bei 25 der Entspannung der gashaltigen flüssigen Lösung aus beispielsweise Ethan in Stearinsäure in einer geeigneten Vorrichtung, z.B einer handelsüblichen Hochdruckdüse, geht das komprimierte Fluid, hier Ethan, wieder in den gasförmigen Zustand über. Überraschenderweise und für den Fachmann nicht vorhersehbar wurde nun festgestellt, daß die Abkühlung trotz des ungewöhnlich niedrigen Gasanteils so stark ist, daß die Erstarrungstemperatur des zu behandelnden Stoffes nach der Entspannungsvorrichtung unterschritten wird. Der zu behandelnde Stoff fällt deshalb als feinteiliger Feststoff aus. Damit die Erstarrungstemperatur erreicht wird, sind bestimmte Randbedingungen bezüglich der Temperaturen einzuhalten, bei denen das kompressive Fluid aufgelöst wird. Der Richtwert für die Temperatur
- 30
- 35

vor der Entspannung soll im Falle von Substanzen oder Substanzmischungen, die eine klar definierte Schmelztemperatur haben, im Bereich von +/-50 K, vorzugsweise +/-20 K über oder unter dem Schmelzpunkt bei Atmosphärendruck liegen. Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens entstehen Lösungen einer Substanz oder eines Substanzgemisches auch bei Temperaturen unterhalb des Schmelzpunktes, den diese Substanz bzw. Substanzmischung bei Normalbedingungen, d.h. bei Atmosphärendruck hat. Offensichtlich wird also der Schmelzpunkt einer Substanz oder eines Substanzgemisches durch das Auflösen eines kompressiblen Fluids unter Druck herabgesetzt. So wurde beispielsweise festgestellt, daß der Schmelzpunkt von Glycerin-1-Stearinsäure-ester, der bei Atmosphärendruck bei 75 °C liegt, in einer Kohlendioxidatmosphäre von 150 bar auf 58 °C zurückgeht. Unter Propanatmosphäre wird ein Schmelzpunkt von 58 °C bereits bei einem Druck von 20 bar erreicht.

Diese Tatsache ist von besonderer Bedeutung bei der Behandlung von Substanzen, die sich bereits vor Erreichen des Schmelzpunktes zersetzen. Durch Auswahl eines geeigneten kompressiblen Fluids können erfindungsgemäß flüssige Lösungen bei Temperaturen erreicht werden, die deutlich unterhalb des Zersetzungspunktes liegen.

In einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird der Schmelzpunkt einer Substanz durch Zugabe eines inkompressiblen Hilfsstoffs abgesenkt. Der inkompressive Hilfsstoff wird dabei so ausgewählt, daß er mit der zu versprühenden Substanz ein niedrigschmelzendes Eutektikum bildet. In der so gebildeten eutektischen Mischung wird dann in der oben beschriebenen Weise ein kompressibles Fluid aufgelöst und die entstandene flüssige Lösung schnell entspannt. Die eutektische Mischung erstarrt aufgrund der Abkühlung nach der Entspannung.

Als kompressive Fluide kommen eine ganze Reihe von Substanzen in Betracht. In einer bevorzugten Ausführungsform werden Kohlendioxid, kurzkettige Alkane, Distickstoffmonoxid, Stickstoff allein oder in Mischungen eingesetzt. Im Prinzip kann aber die

Dampfphase jedes der in Tabelle 1 genannten Stoffe und Mischungen dieser Stoffe als kompressibles Fluid verwendet werden.

5

Tabelle 1

Verbindung	Siedepunkt [°C]	Kritische Temperatur [°C]	Kritischer Druck [bar]	Kritische Dichte [kg/m³]
CO ₂	-78,5	31,3	72,9	0,448
NH ₃	-33,35	132,4	112,5	0,235
H ₂ O	100,00	374,15	218,3	0,315
N ₂ O	-88,56	36,5	71,7	0,45
CH ₄	-164,00	-82,1	45,8	0,2
Ethan	-88,63	32,28	48,1	0,203
Ethylen	-103,7	9,21	49,7	0,218
Propan	-42,1	96,67	41,9	0,217
Propylen	-47,4	91,9	45,4	
n-Butan	-0,5	152,0	37,5	
i-Butan	-11,7	134,7	35,9	
n-Pentan	36,1	196,6	33,3	0,232
Benzol	80,1	288,9	48,3	0,302
Methanol	64,7	240,5	78,9	0,272
Ethanol	78,5	243,0	63,0	0,276
Isopropanol	82,5	235,3	47,0	0,273
Isobutanol	108,0	275,0	42,4	0,272
Chlorotrifluoromethan	-31,2	28,0	38,7	0,579
Monofluormethan	78,4	44,6	58,0	0,3
Toluol	110,6	320,0	40,6	0,292
Pyridin	115,5	347,0	55,6	0,312
Cyclohexan	80,74	280,0	40,2	0,273
Cyclohexanol	155,65	391,0	25,8	0,254
o-Xyrol	144,4	357,0	35,0	0,284

Mit dem erfindungsgemäßen PGSS-Verfahren ist eine besonders interessante und universelle Alternative zu herkömmlichen Prozessen zur Partikelherstellung geschaffen werden. Die Hauptvorteile gegenüber konventionellen Verfahren sind:

- 5 • erheblich niedrigere Drücke als bei der Kristallisation aus überkritischen Lösungen oder beim RESS-Prozeß
- hervorragende Flexibilität und wesentlich geringerer Gasbedarf aufgrund der guten Löslichkeit der kompressiblen Fluide in Flüssigkeiten; typisch sind 0,1 - 1 kg Gas pro Kilogramm 10 erzeugter Feststoff, wobei dieser Wert auch im Vergleich zu klassischen Verfahren der Feststofferzeugung, z.B der Sprüh- trocknung, Sprühkristallisation und Tieftemperaturvermahlung, ungewöhnlich niedrig ist, denn bei den soeben genannten Prozessen werden Gase in Form von Trocknungsmedien oder als 15 Kühlmedium benötigt. Typische Gasverbrauchszahlen liegen deshalb dort zwischen 2 und 20 kg Gas/kg Feststoff.
- Möglichkeit zur Kreislaufführung des Gases nach erfolgter Abscheidung der Feststoffe.
- keine zu entsorgenden Abfallströme oder Restlösemittel
- 20 • die erzeugten Feststoffpartikeln sind lösemittelfrei
- der PGSS-Prozeß kann erfolgreich für Produkte angewandt werden, die mit anderen Verfahren nicht pulverisiert werden können (z.B. Wachse und Harze oder auch Polymerverbindungen mit ungewöhnlichen rheologischen Eigenschaften)
- 25 • der Prozeß ist für thermisch empfindliche Substanzen geeignet, da bei niedrigen Temperaturen gearbeitet werden kann
- das Verfahren ist auch zur Pulverisierung von Substanzgemischen geeignet; die Temperatur, bei der die Auflösung des Gases erfolgt, kann durch eine gezielte Auswahl von inkompres- 30 siblen Hilfsstoffen in sehr weiten Grenzen beeinflußt werden
- Staubexplosionen werden vermieden, wenn Inertgase als kom- pressible Medien verwendet werden.

35 Bevorzugte Ausführungsbeispiele des erfindungsgemäßen Verfahrens werden im folgenden auch unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen näher erläutert. Es zeigt:

- Fig. 1 eine schematische Darstellung einer zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeigneten Vorrichtung, und
Fig. 2 eine bei einem Versuch (siehe Beispiel 4) erhaltene Partikelgrößenverteilung.

5 Eine zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeignete Vorrichtung wird anhand von Fig. 1 näher erläutert. Eine zu behandelnde Substanz oder ein zu behandelndes Substanzgemisch wird in einem Feedgefäß A aufgeschmolzen. Ein Autoklav C ($V=5$ Liter, $p_{max}=400$ bar, $T_{max}=250$ °C) wird vor Versuchsbeginn evakuiert. Anschließend wird die aufgeschmolzene Substanz- oder Substanzmischung eingesaugt. Das kompressible Fluid wird mit einer hier druckluftangetriebenen Hochdruckpumpe B bis zum gewünschten Druck in den Autoklaven gefördert. Der Druck wird mit einem Analogmanometer (0-600 bar) gemessen.

20 Mittels einer Hochdruckkreislaufpumpe D wird die flüssige Phase am Boden des Autoklaven abgezogen und zum Kopf des Autoklaven C gefördert. Durch die Flüssigphasenumwälzung wird der Stoffaustausch zwischen der flüssigen und gasförmigen Phase intensiviert; die Lösegeschwindigkeit des Gases in der Flüssigkeit wird erhöht. Während der Auflösung des Gases werden Druck und Temperatur gegebenenfalls manuell über Regelkreise korrigiert.
25 Der Autoklav ist mit Probenahmeverrichtungen versehen, mit deren Hilfe der Gasgehalt in der flüssigen Phase gemessen werden kann. Ist der gewünschte Gasgehalt erreicht, wird der Sprühvorgang eingeleitet. Dazu wird die gashaltige Flüssigkeit über eine thermostatisierte Leitung dem Kopf eines Sprühturms E zugeführt, der zuvor mittels einer Vakuumpumpe evakuiert und/oder mit Inertgas (z.B. CO₂, N₂) gespült worden ist, um die Gefahr von Staubexplosionen mit Luftsauerstoff auszuschließen. Die gashaltige Flüssigkeit wird über eine geeignete Entspannungsvorrichtung, z.B. eine Hochdruckdüse, entspannt. Alternativ können auch andere Entspannungsorgane (Handventil, Regelventil, Kapillaren, Blenden usw.) eingesetzt werden. In einer weiteren Ausführungsform kann unmittelbar vor der Düse oder in der Düse

ein zusätzlicher Gasstrom zudosiert werden. Auf diese Weise können kleinere Partikelgrößen erreicht werden.

Der dem Sprühturm zugeführte Massenstrom an gashaltiger Flüssigkeit kann mittels eines Massendurchflußgerätes nach dem Coriolisprinzip gemessen werden. Um eine Druckabsenkung im Autoklaven während des Sprühvorgangs zu vermeiden, wird frisches, vorgewärmtes Gas am Kopf des Autoklaven mit Hilfe der Hochdruckpumpe B zudosiert.

Bei der Entspannung der das komprimierte Fluid enthaltenden Lösung wird das kompressible Fluid in den gasförmigen Zustand überführt. Dadurch kühlt sich das Gemisch aus kompressiblem Fluid und zu pulverisierender Substanz- bzw. Substanzmischung ab und Feststoff fällt aus. Die Temperatur und die Temperaturreteilung im Sprühturm kann mit verschiebbaren Thermoelementen gemessen werden. Der Sprühturm ist so dimensioniert, daß bevorzugt Partikel mit einem Äquivalentdurchmesser von $10 \mu\text{m}$ durch Sedimentation abgeschieden werden. Die Partikeln werden in einem Austragsgefäß aufgefangen oder können mit einer geeigneten Vorrichtung (Schleuse, Schnecke, Wirbelbett mit Überlauf u.a.) kontinuierlich ausgetragen werden. Der Sprühturm kann mit Sichtfenstern zur Beobachtung des Sprühvorgangs versehen sein.

Der von den größeren Partikeln befreite Gasstrom verläßt den Sprühturm am oberen Ende und wird einem Zyklon zugeführt. Der Zyklon ist so dimensioniert, daß bevorzugt Partikeln mit einer Größe über $1 \mu\text{m}$ abgeschieden werden. Die Partikeln werden in einem am unteren Ende des Zylkons befestigten Austragsgefäß aufgefangen.

Zur Abtrennung von Partikeln unter $1 \mu\text{m}$ wird der den Zyklon verlassende Gasstrom in einem Elektrofilter durch ein elektrisches Feld geführt. Die Versorgungsspannung beträgt 20 kV. Die Teilchen werden an einem Zentraldraht abgeschieden und in regelmäßigen Abständen abgerüttelt. Alternativ zum Elektrofilter

können auch andere Feinfilter (z.B. Gewebefilter u.ä.) eingesetzt werden.

Das Restgas wird über ein Volumenstrommeßgerät aus der Anlage herausgeführt und kann rekompriert und dem Autoklaven erneut zugeführt werden. Gegebenenfalls kann das Gas auch mittels eines Gebläses aus der Anlage kontinuierlich abgesaugt werden.

Bei der beschriebenen Anlage und Betriebsweise handelt es sich um eine mögliche Ausführungsform des Verfahrens. Auf einige weitere Ausführungsformen und Modifikationen wurde hingewiesen. Weitere technisch relevante Alternativen umfassen vor allem die Erzeugung der gewünschten Lösung aus kompressiblem Fluid und zu behandelnder Substanz bzw. Substanzmischung. Hier kann anstatt des Autoklaven z.B. ein statischer Mischer eingesetzt werden, in dem der Stoffaustausch zwischen Flüssigkeit und kompressiblem Fluid besonders effektiv ist. Bei Verwendung eines statischen Mischers kann das Verfahren kontinuierlich betrieben werden.

20

Beispiele

Beispiel 1 :
Glyceridmischungen aus Palmkernöl, die Ausgangsprodukte zur Herstellung von Emulgatoren und Detergentien sind, werden unter Anwendung von Propan versprüht. Der Schmelzpunkt des Produktes, das zu 60 % aus Monoglyceriden, 37 % aus Diglyceriden und 2 % aus Triglyceriden und 1 % aus freien Fettsäuren besteht, beträgt 44 °C. Das Produkt wird in einem Autoklav bei einer Temperatur von 45 °C und einem Druck von 260 bar mit Propan gesättigt und über eine Düse versprüht. Die freie Fallhöhe nach der Düsenaustrittsöffnung beträgt 0,25 m. Es wird ein feinkörniges Pulver mit einer mittleren Partikelgröße von 10,5 µm erhalten. Die Temperatur des Pulvers unmittelbar nach dem Versprühen beträgt 0 °C. Die Schüttdichte des Pulvers beträgt 80 g/l.

Beispiel 2 :

Die Mischung aus Beispiel 1 bildet bei einer Temperatur von 37 °C (die 7 °C unter dem Schmelzpunkt bei Atmosphärenbedingungen liegt) mit Propan unter einem Druck von 230 bar eine flüssige Lösung. Die propanhaltigen (ca. 35 Gew.-%) Glyceride werden über eine Düse versprüht. Die Fallhöhe nach der Düsenaustrittsöffnung beträgt 1,0 m. Die mittlere Partikelgröße beträgt 9,5 µm. Die Temperatur nach der Entspannung liegt bei -3 °C. Die Schüttdichte des erhaltenen Pulvers beträgt 55 g/l.

10

Beispiel 3 :

In der Glyceridmischung aus Beispiel 1 wird bei einer Temperatur von 47 °C und einem Druck von 20 bar Propan aufgelöst. Der Propangehalt beträgt 22 Gew.-%. Die so gebildete flüssige Lösung wird über eine Düse versprüht. Die Fallhöhe nach der Düsenaustrittsöffnung beträgt 1,0 m. Die mittlere Partikelgröße liegt bei 25 µm. Die Temperatur nach der Entspannung liegt bei 30 °C.

20

Beispiel 4 :

Monoglyceride der Stearinsäure werden in der Lebensmitteltechnik in großem Umfang als physiologisch unbedenklicher, hochwirksamer Emulgator eingesetzt. Es wird ein Glycerin-1-Stearinsäureester mit einem Schmelzpunkt von 75 °C und einer Reinheit von 99 Gew.% versprüht. Im Monostearat wird bei einer Temperatur von 85 °C Kohlendioxid unter einem Druck von 80 bar aufgelöst. Das Massenverhältnis zwischen Kohlendioxid und Monostearat liegt bei 0,18:1. Nach dem Versprühen über eine Düse (Fallhöhe ca. 1,8 m) wird ein feinkörniges weißes Pulver mit einer mittleren Partikelgröße von 12,8 µm und einer Schüttdichte von 39 g/l erhalten. Aus dem Zyklon wird ein Pulver mit einer mittleren Partikelgröße von 7,8 µm abgezogen. Im Elektrofilter werden wenige mg Partikel mit einer Partikelgröße < 1 µm abgeschieden. Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung des aus dem Sprühturm abgezogenen Pulvers sind in Fig. 2 und die Zahlenwerte in Tab. 2 gezeigt.

Tabelle 2

Durchmesser µm	0,7	0,9	1,0	1,4	1,7	2,0	2,6	3,2	4,0	5,0
Massensummen anteil %	5,2	5,9	6,2	7,5	8,7	10,2	13,0	15,4	17,8	20,1
Durchmesser µm	6,0	8,0	10,0	12,0	15,0	18,0	23,0	30,0	36,0	45,0
Massensummen anteil %	22,2	26,0	28,1	30,3	36,5	48,2	73,4	97,1	100	100
Durchmesser µm	56,0	70,0	90,0	110	135	165	210	260	320	400
Massensummen anteil %	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Beispiel 5 :

zitronensäure hat bei Atmosphärendruck einen Schmelzpunkt von 5 156 °C. Zitronensäure wird im Massenverhältnis 1:3 mit Poly- ethylenglykol mit einem mittleren Molekulargewicht von 1500 g/mol und einem Schmelzbereich von 44-48 °C gemischt. Die so erzeugte Mischung schmilzt in einem Temperaturbereich zwischen von +2 bis +5 °C, d.h. die beiden Substanzen bilden ein Eutektikum mit einem Schmelzpunkt unterhalb der Schmelzpunkte der 10 beiden Reinstoffe. In der Mischung aus Zitronensäure und Polyethylen glykol wird in einem Druckbehälter bei einer Temperatur von 20 °C Kohlendioxid unter einem Druck von 200 bar aufgelöst. 15 Die so gebildete gashaltige Lösung wird in einer Düse entspannt. Es fällt ein pulverförmiges Koprezipitat aus Zitronensäure und Polyethylen glykol mit einer Temperatur von -5 °C an. Die mittlere Partikelgröße beträgt 300 µm. Durch Zugabe eines geeigneten Hilfsstoffs kann demnach die Temperatur, bei der das gewünschte Produkt (in diesem Fall Zitronensäure) mit Gas gesättigt werden soll, erheblich unter die Schmelztemperatur des 20 Produkts bei Atmosphärenbedingungen abgesenkt werden.

Beispiel 6 :

In einem Polyether mit einem mittleren Molekulargewicht von 3500 g/mol und einem Schmelzpunkt von 42 °C wird bei einer Temperatur von 45 °C Kohlendioxid unter einem Druck von 200 bar aufgelöst. Die gashaltige Lösung wird über ein manuell betätigtes Dosierventil in ein Auffanggefäß entspannt. Die Fallhöhe bis zum Boden des Auffanggefäßes beträgt etwa 0,4 m. Es wird ein Pulver mit einer breiten Partikelgrößenverteilung zwischen 200 µm und 2000 µm erhalten. Die Fraktion über 1 mm wurde abge-
10 siebt und erneut dem Prozeß zugeführt.

Beispiel 7 :

Ein pharmazeutischer Wirkstoff (1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridin-Carboxylsäure, Trivialname: Nifedipin) wurde mit dem PGSS-Verfahren behandelt. Bei einer Temperatur von 145 °C und einem Druck von 200 bar wurde Kohlendioxid in dem Produkt aufgelöst. Durch Versprühung mittels einer Düse wird ein Pulver mit einer mittleren Partikelgröße von 10 µm erhalten. Das Massenverhältnis Gas zu Feststoff beträgt im vor-
15 liegenden Fall 0,1:1.
20

Beispiel 8 :

Im Glycerin-1-Stearinsäureester wird bei einer Temperatur von 85 °C Kohlendioxid unter einem Druck von 80 bar aufgelöst. Das Massenverhältnis zwischen Kohlendioxid und Monostearat liegt bei 0,18:1. Unmittelbar vor dem Versprühen über eine Düse wird der gashaltigen Flüssigkeit Stickstoff zudosiert. Das Verhältnis der Massenströme Stickstoff zu gashaltiger Flüssigkeit beträgt 0,5:1. Nach der Entspannung in der Düse (Fallhöhe ca. 1,8 m) wird ein feinkörniges weißes Pulver mit einer mittleren Partikelgröße von 8,2 µm erhalten. Dieses Beispiel entspricht im wesentlichen Beispiel 4. Durch Zudosierung des Fremdgasstroms werden jedoch feinere Partikel erhalten.
25
30

Literatur :

- /1/ Tavana A., Randolph A.D., Aiche Journal 1989, 35(10) 1625
- /2/ Bush P.J., Pradhan D., Ehrlich P., Macromolecules 1991,
24(6) 1439
- 5 /3/ Chang C.J., Randolph A.D., Aiche Journal 1990, 36(6) 939
- /4/ Tom W.J., Debenedetti P.G., Biotechnol. Prog. 1991, 7, 403
- /5/ Matson D.W., Petersen R.G., Smith R.; Advances in Ceramics
1987, 21, 1090

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Partikeln bzw. Pulvern, insbesondere von Feststoffpartikeln, mit den Schritten:

- 5 - Bereitstellen eines Druckbehälters, der eine zu behandelnde Substanz bzw. Substanzmischung enthält,
- Auflösen eines kompressiblen Fluids in der vorgelegten Substanz bzw. Substanzmischung unter Druck,
- Entspannen der erhaltenen Lösung derart, daß eine Bildung
10 von Partikeln stattfindet, und
- Abtrennen der gebildeten Partikeln aus dem Strom entkompri-
misierten, kompressiblen Fluids.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
15 dadurch gekennzeichnet, daß der Druck während des Auflösens im Bereich von 5 bis 500 bar, insbesondere im Bereich von 10 bis 200 bar liegt

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
20 dadurch gekennzeichnet, daß die nach dem Auflösen des kompressiblen Fluids erhaltene Lösung auf einer Temperatur gehalten wird, die im Bereich von bis zu 50 °K, bevorzugt 20 °K und besonders bevorzugt bis zu 10 °K über oder unter dem Schmelzpunkt der zu behandelnden Substanz bzw. Substanzmischung bei Atmosphärendruck liegt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß im Fall von Substanzen bzw. Substanzmischungen, welche sich beim Erhitzen unter Atmosphärendruck zersetzen, bevor sie schmelzen, die nach dem Auflösen des kompressiblen Fluids erhaltene Lösung auf einer Temperatur gehalten wird, die unterhalb der Zersetzungstemperatur der zu behandelnden Substanz bzw. Substanzmischung bei Atmosphärendruck liegt.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß der Schmelzpunkt der zu behandelnden Substanz bzw. Substanzmischung mittels eines inkompressiblen Hilfsstoffs erniedrigt wird, der vor, während oder nach dem Auflösen des kompressiblen Fluids zugegeben wird.
6. Verfahren nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet, daß der inkompressible Hilfsstoff mit der zu behandelnden Substanz bzw. Substanzmischung ein niedrigschmelzendes Eutektikum bildet.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß das kompressible Fluid ausgewählt wird aus der Gruppe Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 6 C-Atomen,
insbesondere Methan, Ethan, Propan, Butan, Pentan, n-Hexan,
i-Hexan, Kohlendioxid, Freone, Stickstoff, Edelgase, gasförmige Oxide, z.B. N₂O, SO₂, Ammoniak, Alkohole mit 1 bis 4 C-Atomen,
insbesondere Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Butanol, halogenierte Kohlenwasserstoffe oder Mischungen der vorgenannten Stoffe.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß die gebildeten Partikel fraktioniert abgetrennt werden.
9. Verfahren nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet, daß der Partikelstrom zur fraktionierten Abtrennung zunächst durch einen Sprühturm, dann durch einen Zyklon und schließlich durch einen Feinfilter, insbesondere durch einen Elektrofilter, geleitet wird.
10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß die erhaltene Lösung durch eine Düse oder ein Ventil oder einen Diffusor oder eine Kapillare entspannt wird.

Fig. 1

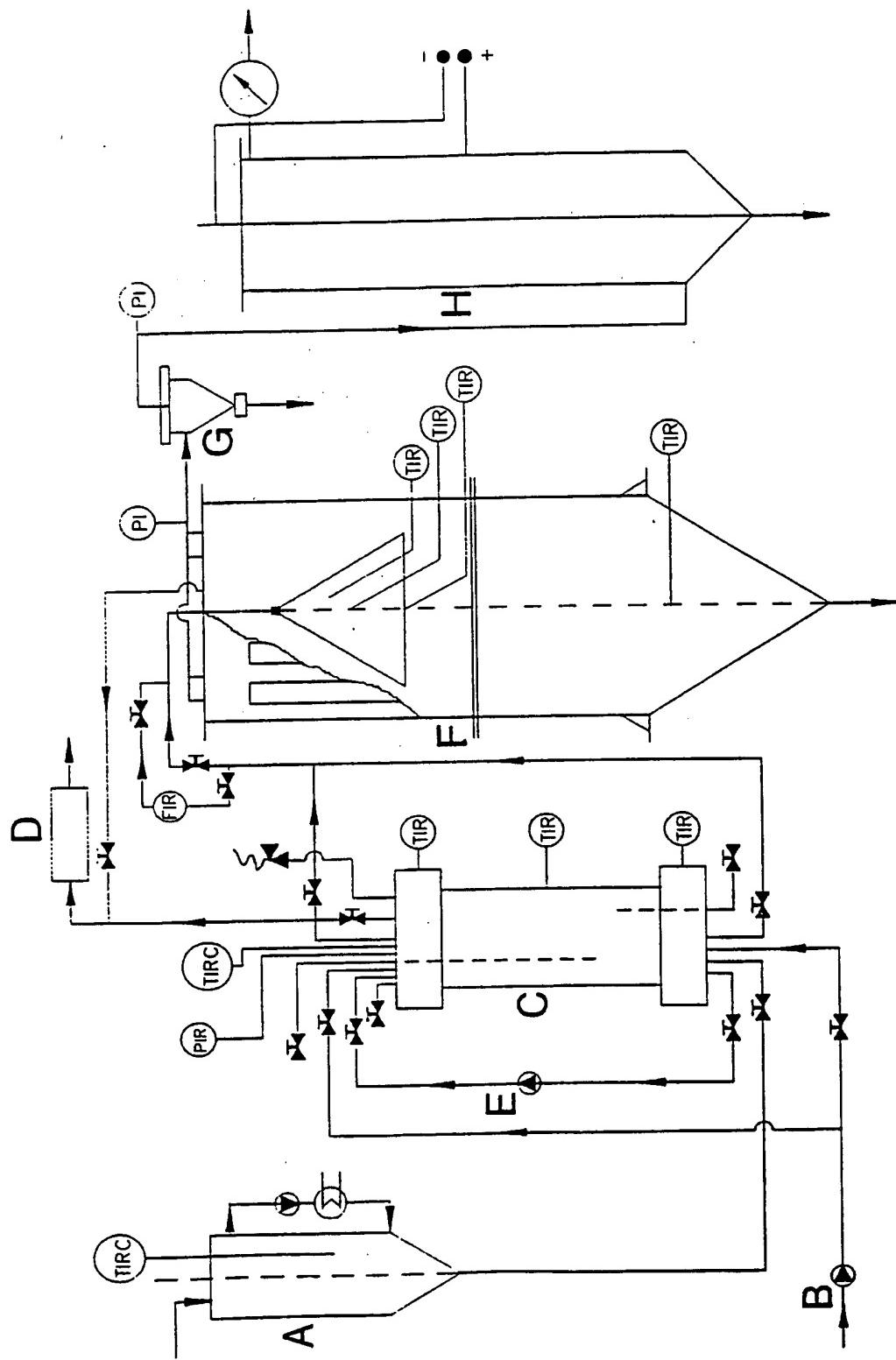
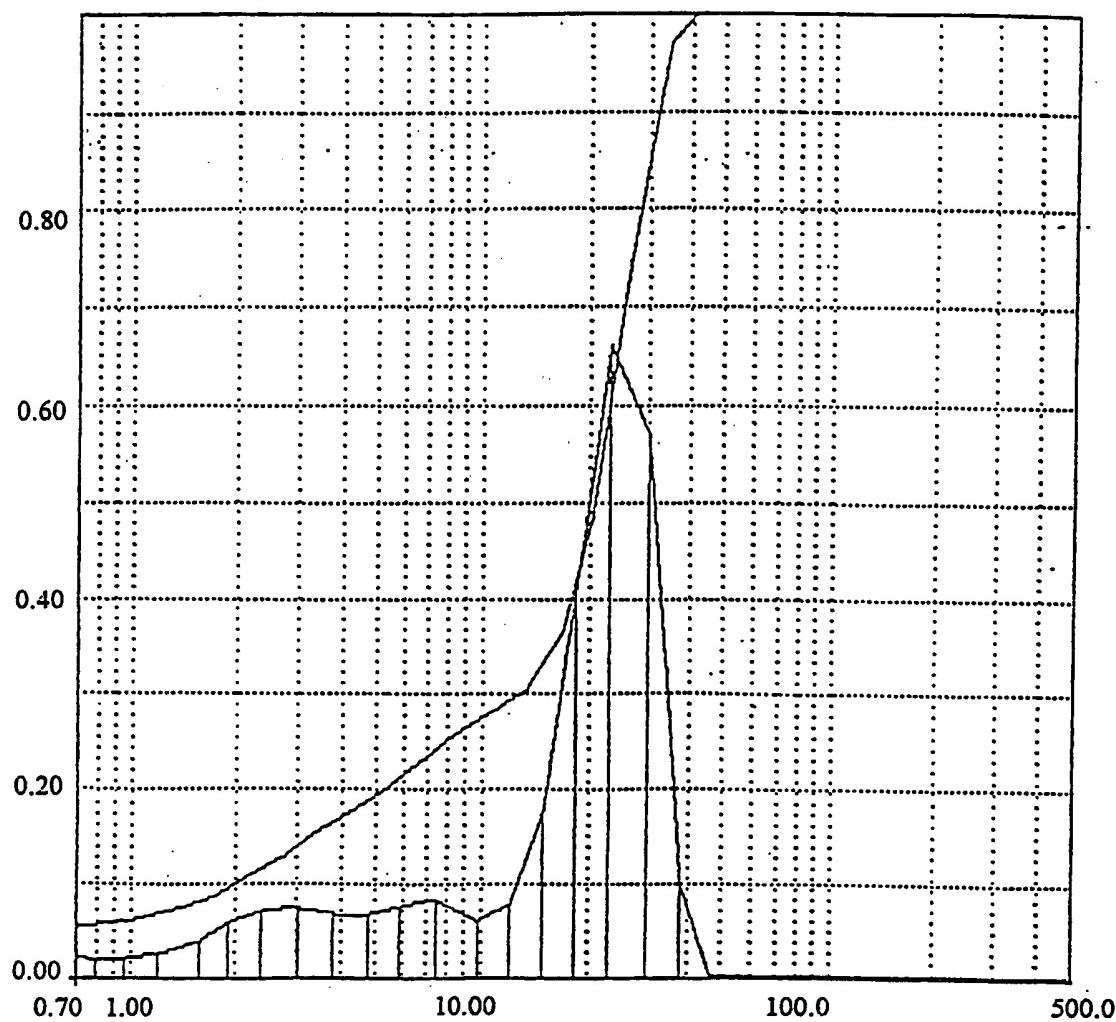


Fig. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 95/00538

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 B01J2/00 B01J2/04
--

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 036 523 (BASF AG) 30 September 1981 see the whole document ---	1-3,7-10
A	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92021411 & JP,A,03 271 113 (KOBEL STEEL KK) , 3 December 1991 see abstract ---	1,7
A	EP,A,0 542 314 (THE TRUSTEES OF PRINCETON UNIVERSITY) 19 May 1993 ---	1-10
A	EP,A,0 322 687 (SCHWARZ PHARMA AG) 5 July 1989 ---	1-10
	-/-	

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.
--

<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
--

* Special categories of cited documents :

- *'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *'E' earlier document but published on or after the international filing date
- *'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

*'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

*'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

*'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

*'&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

16 June 1995

Date of mailing of the international search report
--

23.06.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HU Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Cubas Alcaraz, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational Application No
PCT/EP 95/00538

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89244463 & JP,A,01 176 437 (ONO PHARMACEUTICAL KK) , 12 July 1989 see abstract -----	1-10

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInt'l Application No
PCT/EP 95/00538

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-36523	30-09-81	DE-A-	3009602	01-10-81
		JP-A-	56143255	07-11-81
EP-A-542314	19-05-93	AU-A-	2831092	20-05-93
		CA-A-	2083027	15-05-93
		JP-A-	5293361	09-11-93
EP-A-322687	05-07-89	DE-A-	3744329	06-07-89
		DE-A-	3880808	09-06-93
		ES-T-	2056890	16-10-94
		JP-A-	2004439	09-01-90
		US-A-	5043280	27-08-91

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/00538

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 B01J2/00 B01J2/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 036 523 (BASF AG) 30.September 1981 siehe das ganze Dokument ---	1-3,7-10
A	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92021411 & JP,A,03 271 113 (KOBE STEEL KK), 3.Dezember 1991 siehe Zusammenfassung ---	1,7
A	EP,A,0 542 314 (THE TRUSTEES OF PRINCETON UNIVERSITY) 19.Mai 1993 ---	1-10
A	EP,A,0 322 687 (SCHWARZ PHARMA AG) 5.Juli 1989 ---	1-10
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelddatum veröffentlicht worden ist
- *'I' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelddatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *'X' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelddatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Z' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16.Juni 1995

23.06.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cubas Alcaraz, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/EP 95/00538

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89244463 & JP,A,01 176 437 (ONO PHARMACEUTICAL KK) , 12.Juli 1989 siehe Zusammenfassung -----	1-10

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 95/00538

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-36523	30-09-81	DE-A-	3009602	01-10-81
		JP-A-	56143255	07-11-81
EP-A-542314	19-05-93	AU-A-	2831092	20-05-93
		CA-A-	2083027	15-05-93
		JP-A-	5293361	09-11-93
EP-A-322687	05-07-89	DE-A-	3744329	06-07-89
		DE-A-	3880808	09-06-93
		ES-T-	2056890	16-10-94
		JP-A-	2004439	09-01-90
		US-A-	5043280	27-08-91